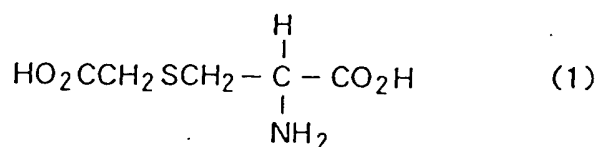




| | | |
|---|----|--|
| (51) 国際特許分類 A61K 31/195 | A1 | (11) 国際公開番号 WO00/37070 (43) 国際公開日 2000年6月29日(29.06.00) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP98/05810 (22) 国際出願日 1998年12月22日(22.12.98) (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP) (71) 出願人; および (72) 発明者 永武 毅(NAGATAKE, Tsuyoshi)(JP/JP) 〒852-8523 長崎県長崎市坂本1丁目12番4号 長崎大学 熱帯医学研究所内 Nagasaki, (JP) (74) 代理人 弁理士 新部興治, 外(NIIBE, Koji et al.) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号 丸の内八重洲ビル424号 Tokyo, (JP) | | (81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書 |
| (54)Title: PREVENTIVE FOR RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASES (54)発明の名称 呼吸器感染症予防剤 <div style="text-align: center;"> $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{SCH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}}-\text{CO}_2\text{H} \quad (1)$ </div> (57) Abstract A preventive for respiratory infectious diseases, containing as the active ingredient carbocysteine represented by the following chemical formula (1). It is expected that this preventive serves as a drug capable of preventing infectious diseases in the pre-infective step of respiratory infection, i.e., the step of the adhesion of bacteria to the respiratory tract and thus contributes to the reduction of acute exacerbation frequency in patients with chronic diseases and to the prevention of bacterial infection in those with immune depression, thereby inhibiting the increase in insensible bacteria caused by the frequent use of antimicrobials. | | |

本発明は、化学式 (1)



で表されるカルボシステインを有効成分とする呼吸器感染症予防剤に関するものであり、本発明の呼吸器感染症予防剤は、呼吸器感染に対し、感染以前の段階すなわち気道への細菌の付着の段階において感染症予防の効果を有し得る薬剤として、慢性疾患患者の急性増悪回数軽減や、免疫低下者での細菌感染防止に役立ち、ひいては抗菌剤の汎用による耐性菌の増加防止の一助となることを期待できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|-----------------|------------|-------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦 | DM ドミニカ | KZ カザフスタン | RU ロシア |
| AG アンティグア・バーブーダ | DZ アルジェリア | LC セントルシア | SD スーダン |
| AL アルバニア | EE エストニア | LI リヒテンシュタイン | SE スウェーデン |
| AM アルメニア | ES スペイン | LK スリ・ランカ | SG シンガポール |
| AT オーストリア | FI フィンランド | LR リベリア | SI スロヴェニア |
| AU オーストラリア | FR フランス | LS レソト | SK スロヴァキア |
| AZ アゼルバイジャン | GA ガボン | LT リトアニア | SL シエラ・レオネ |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB 英国 | LU ルクセンブルグ | SN セネガル |
| BB バルバドス | GD グレナダ | LV ラトヴィア | SZ スワジランド |
| BE ベルギー | GE グルジア | MA モロッコ | TD チャード |
| BF ブルキナ・ファソ | GH ガーナ | MC モナコ | TG トーゴ |
| BG ブルガリア | GM ガンビア | MD モルドヴァ | TJ タジキスタン |
| BJ ベナン | GN ギニア | MG マダガスカル | TM トルクメニスタン |
| BR ブラジル | GR ギリシャ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR トルコ |
| BY ベラルーシ | GW ギニア・ビサウ | | TT トリニダッド・トバゴ |
| CA カナダ | HR クロアチア | ML マリゴール | TZ タンザニア |
| CF 中央アフリカ | HU ハンガリー | MN モンゴル | UA ウクライナ |
| CG コンゴ | ID インドネシア | MR モーリタニア | UG ウガンダ |
| CH スイス | IE アイルランド | MW マラウイ | US 米国 |
| CI コートジボアール | IL イスラエル | MX メキシコ | UZ ウズベキスタン |
| CM カメルーン | IN インド | MZ モザンビーク | VN ヴェトナム |
| CN 中国 | IS アイスランド | NE ニジェール | YU ユーゴスラヴィア |
| CR コスタ・リカ | IT イタリア | NL オランダ | ZA 南アフリカ共和国 |
| CU キューバ | JP 日本 | NO ノールウェー | ZW ジンバブエ |
| CY キプロス | KE ケニア | NZ ニュー・ジーランド | |
| CZ チェッコ | KG キルギスタン | PL ポーランド | |
| DE ドイツ | KP 北朝鮮 | PT ポルトガル | |
| DK デンマーク | KR 韓国 | RO ルーマニア | |

明細書
呼吸器感染症予防剤

技術分野

- 5 本発明は、呼吸器感染菌の付着を阻害する呼吸器感染症予防剤に関するものである。

背景技術

- 従来、呼吸器感染症については、抗菌剤による殺菌、抗炎症薬による消炎、去痰薬による痰の排出促進等、感染成立後の対処方法において広く研究されてきた。しかし、感染成立自体を防ぐような、予防的な方法については、その重要性が認識されつつあるにも係らず、ウイルスについてのみ接着抑制薬が開発されつつある程度にとどまっている。従って、細菌の付着抑制に関しては全く研究されていない現状で、ましてやそのような目的として効果を有する薬剤についても、現在
15 まで知られていない。

- 一方、呼吸器感染症の5大起炎菌の一つとして知られるモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）は、その咽頭上皮（上気道粘膜）への接着能と下気道感染の成立に強い相関が認められることが報告されている（ムバキ N (Mbaki N., et al), 東北ジャーナル(Tohoku J. Exp. Med.),
20 153, 111-121, 1987)。

このことにより、上気道粘膜への呼吸器感染の付着防止が、下気道感染成立の予防への第1歩となることが予測され、殺菌剤でのうがい等での感染防止について臨床的に証明されてきた。しかし、呼吸器感染菌の上気道粘膜付着について直接阻害するような薬剤については、現在まで全く研究がなされていない。

- 25 呼吸器感染症は、その治療において抗菌剤を汎用するため、今日、耐性菌の増加等新たな問題を引き起こしている。また、慢性的な呼吸器感染症患者及び免疫力の低下した患者は、たえず感染症の危険にさらされている。そのような患者群に対する有効な感染予防法の確立も解決すべき課題となっている。従って、呼吸

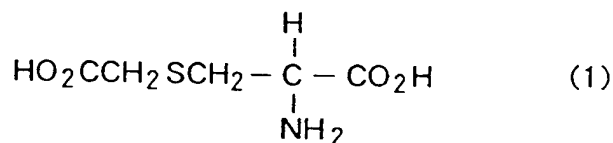
器感染の原因菌が人体に感染する前に予防することが強く望まれている。

発明の開示

発明者は、呼吸器感染症が、その疾患を引き起こす原因細菌の、気道への付着
5 を第一段階として発症していることに着目し、それら原因細菌の気道への付着を
抑制することが、呼吸器感染症の発生を予防するのではと考えた。すでに去痰剤
としては広く知れ渡っていたカルボシステインについて、細菌の気道への付着抑
制効果を検討したところ著しい効果が認められた。

すなわち、本発明は化学式 (1)

10



15 で表されるカルボシステインを有効成分とする呼吸器感染症予防剤に関するもの
である。

カルボシステインは化学式 (1) で表されるシステイン誘導体の去痰剤で、フラ
ンスのラボラトリーズ ジュリー (Laboratories Joulie) 社により開発され、1965
年、販売名「リナチオール(Rhinathiol)」として発売された。その後、イギリスで
は1972年にベルク ファーマシューティカルズ(Berk Pharmaceuticals)社が「ム
20 コダイン (Mucodyne)」として発売し、現在では、世界14ヶ国で販売されているま
でに至った。

日本国内でも、杏林製薬により開発され、1981年に日本国厚生省の製造承認を
得て販売名「ムコダイン」として発売、以来、安全性の高い去痰剤として広く臨
床で用いられている。

25 カルボシステインの作用として、喀痰の物性を改善し、排出を速やかにする (ブ
ラウン (Brown D. T.), ドラッグ インテリジェンス クリニカル ファーマコロ
ジー (Drug Intelligence Clin. Pharmacol.), 22, 603-608, 1988)、繊毛の修復
を促進し、輸送能を改善する (荻原正雄(Ogihara M.) et al., 気管支学, 4, 235

-, 1982) ことなどが知られているが、細菌の付着抑制作用については知られていない。

呼吸器感染症予防剤としてのカルボシステインは、従来薬学的に良く知られた形態及び投与経路を適用してヒトに投与することができ、例えば、散剤、錠剤、カ
5 プセル剤、細粒剤、顆粒剤、シロップ剤等により、経口的に使用することができる。呼吸器感染症予防剤としてのカルボシステインの投与量は、年齢、体重、症状などによっても異なるが、経口投与では1回250~2000mg、より好ましくは1回250~1000mgを1日3回用いることが望ましい。

10 図面の簡単な説明

図1は、実施例1の試験結果を示すグラフであり、図2は、実施例2の試験結果を表すグラフである。

実施例

15 [実施例1]

呼吸器感染菌の一つであるモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*)について、ヒト咽頭上皮細胞への付着に対するカルボシステインの抑制効果を、インビトロにて評価した。

(1) 咽頭上皮細胞

20 十分なインフォームドコンセントをとった上で、28~54歳の健常人2名及び53~75歳の慢性肺疾患患者19名の咽頭部を、綿棒により擦過し、採取した。

(2) モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*(*Branhamella*) *catarrhalis*)

呼吸器感染症患者の喀痰より分離、培養した。

25 (3) 付着試験

モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*(*Branhamella*) *catarrhalis*)懸濁液、咽頭上皮細胞懸濁液を混合し、カルボシステイン原末を溶解し、最終濃度1~100 $\mu\text{g/ml}$ となるように添加した。一定時間放置後、遠心分離により、咽

頭上皮細胞に付着していないモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）を除去した。残った咽頭上皮細胞をサイトスピンによりスライドグラス上に固着させ、グラム染色し、光学顕微鏡によりモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）の付着している咽頭上皮細胞数をカウントした。カルボシステイン非添加のものをコントロールとした。

(4) 評価

ランダムにカウントした咽頭上皮細胞50セルのうち、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）の付着している細胞数を、コントロールを100%としたときの付着率に換算した。

(5) 結果

健常人及び患者の咽頭上皮細胞において、カルボシステインは、濃度依存的にモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）の付着を抑制した（図1）。

15 [実施例2]

呼吸器感染菌の一つであるモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）について、ヒト咽頭上皮細胞への付着に対する、カルボシステインの経口投与による抑制効果を評価した。

(1) 対象

20 十分なインフォームドコンセントをとった上で、30～54歳の健常人5名及び50～75歳の慢性閉塞性肺疾患患者4名を対象とした。

(2) 投与方法

1回500mg、1日3回、7日間経口投与した。

(3) 付着試験

25 カルボシステイン投与前、投与2時間、3日、7日後、投与終了7日後に〔実施例1〕(1)と同様の方法で咽頭上皮細胞を採取した。それぞれの咽頭上皮細胞懸濁液を、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）懸濁液と混合し、一定時間放置後、遠心分離により咽頭上皮細胞に付

着していないモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）を除去した。残った咽頭上皮細胞をサイトスピンによりスライドグラス上に固着させ、グラム染色し、光学顕微鏡によりモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）の付着している咽頭上皮細胞数をカウントした。カルボシステイン投与前のものをコントロールとした。

(4) 評価

ランダムにカウントした咽頭上皮細胞 50 セルのうち、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）の付着している細胞数を、コントロールを 100 % としたときの付着率として換算し、比較した。

10 (5) 結果

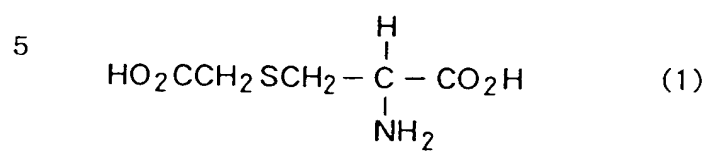
カルボシステインの服用により付着率は低下した。付着率は、カルボシステインの投与中、時間の経過とともに低下し、7 日後で最も低くなった。また、カルボシステインの投与終了 7 日後では、100 % に近い値まで再び上昇した（図 2）。

15 産業上の利用可能性

発明者らはカルボシステインが、インビトロ及びインビボ（経口投与）において、咽頭上皮細胞への呼吸器感染菌の付着抑制効果を有することを見出した。このことより、カルボシステインが、呼吸器感染に対し、感染以前の段階すなわち気道への細菌の付着の段階において感染症予防の効果を有し得る薬剤として、慢性疾患患者の急性増悪回数軽減や、免疫低下者での細菌感染防止に役立ち、ひいては抗菌剤の汎用による耐性菌の増加防止の一助となることを期待できる。

請求の範囲

1. 化学式 (1)



で表されるカルボシステインを有効成分とする呼吸器感染症予防剤。

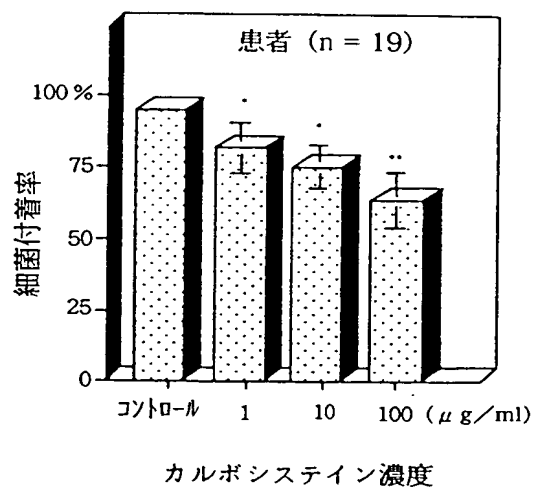
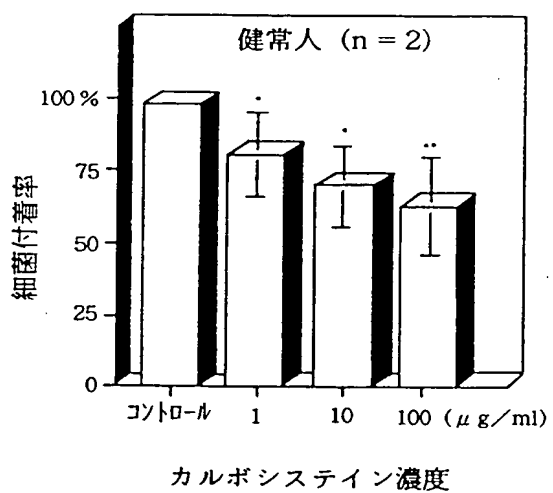
10

15

20

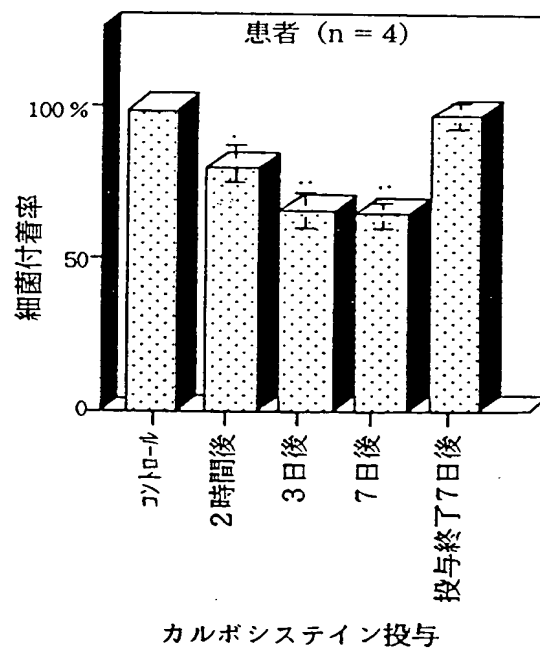
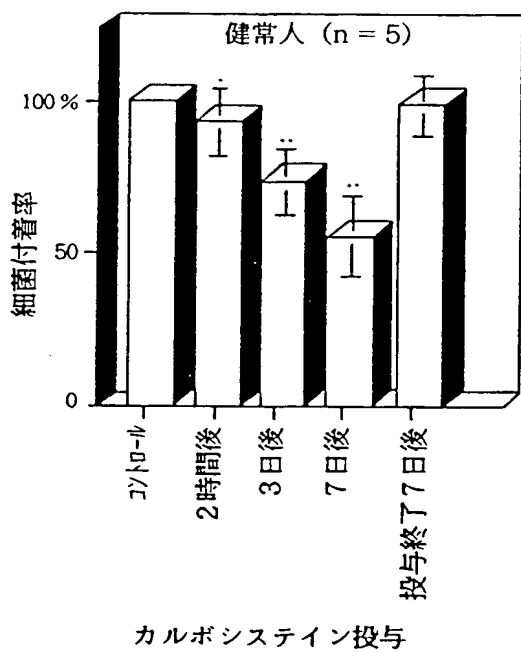
25

図 1



THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/05810

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁶ A61K31/195

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | CN, 1104500, A (Baiyunshan Pharmaceuticals Stock-Sharin Co. Ltd.), 5 July, 1995 (05. 07. 95) (Family: none) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN.124:37727 | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|--|---|
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> | <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> |
|--|---|

Date of the actual completion of the international search
9 March, 1999 (09. 03. 99)

Date of mailing of the international search report
16 March, 1999 (16. 03. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/05810

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K 31/195

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K 31/195

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | CN, 1104500, A (Baiyunshan Pharmaceuticals Stock-Sharin Co. Ltd.) 5.7月. 1995 (05.07.95) (ファミリーなし) & Database CAPLUS on STN, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS), Columbus, OH, USA), AN. 124:37727 | 1 |

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.03.99

国際調査報告の発送日

16.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4 C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

THIS PAGE BLANK (USPTO)

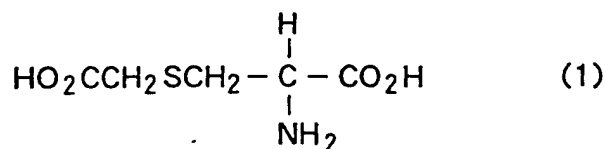


PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

| | | |
|---|-----------|--|
| <p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/195</p> | <p>A1</p> | <p>(11) 国際公開番号 WO00/37070</p> <p>(43) 国際公開日 2000年6月29日(29.06.00)</p> |
| <p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05810</p> <p>(22) 国際出願日 1998年12月22日(22.12.98)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(71) 出願人 ; および</p> <p>(72) 発明者 永武 毅(NAGATAKE, Tsuyoshi)(JP/JP) 〒852-8523 長崎県長崎市坂本1丁目12番4号 長崎大学 熱帯医学研究所内 Nagasaki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 新部興治, 外(NIIBE, Koji et al.) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内2丁目6番2号 丸の内八重洲ビル424号 Tokyo, (JP)</p> | | <p>(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p> |
| <p>(54) Title: PREVENTIVE FOR RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASES</p> <p>(54) 発明の名称 呼吸器感染症予防剤</p> <div style="text-align: center;"> $\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{SCH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{NH}_2}{\text{C}}}-\text{CO}_2\text{H} \quad (1)$ </div> <p>(57) Abstract</p> <p>A preventive for respiratory infectious diseases, containing as the active ingredient carbocysteine represented by the following chemical formula (1). It is expected that this preventive serves as a drug capable of preventing infectious diseases in the pre-infective step of respiratory infection, i.e., the step of the adhesion of bacteria to the respiratory tract and thus contributes to the reduction of acute exacerbation frequency in patients with chronic diseases and to the prevention of bacterial infection in those with immune depression, thereby inhibiting the increase in insensible bacteria caused by the frequent use of antimicrobials.</p> | | |

本発明は、化学式 (1)



で表されるカルボシステインを有効成分とする呼吸器感染症予防剤に関するものであり、本発明の呼吸器感染症予防剤は、呼吸器感染に対し、感染以前の段階すなわち気道への細菌の付着の段階において感染症予防の効果を有し得る薬剤として、慢性疾患患者の急性増悪回数軽減や、免疫低下者での細菌感染防止に役立ち、ひいては抗菌剤の汎用による耐性菌の増加防止の一助となることを期待できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | |
|-----------------|------------|-------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦 | DM ドミニカ | KZ カザフスタン | RU ロシア |
| AG アンティグア・バーブーダ | DZ アルジェリア | LC セントルシア | SD スーダン |
| AL アルバニア | EE エストニア | LI リヒテンシュタイン | SE スウェーデン |
| AM アルメニア | ES スペイン | LK スリ・ランカ | SG シンガポール |
| AT オーストリア | FI フィンランド | LR リベリア | SI スロヴェニア |
| AU オーストラリア | FR フランス | LS レソト | SK スロヴァキア |
| AZ アゼルバイジャン | GA ガボン | LT リトアニア | SL シエラ・レオネ |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB 英国 | LU ルクセンブルグ | SN セネガル |
| BB バルバドス | GD グレナダ | LV ラトヴィア | SZ スワジランド |
| BE ベルギー | GE グルジア | MA モロッコ | TD チャード |
| BF ブルキナ・ファソ | GH ガーナ | MC モナコ | TG トーゴ |
| BG ブルガリア | GM ガンビア | MD モルドヴァ | TJ タジキスタン |
| BJ ベナン | GN ギニア | MG マダガスカル | TM トルクメニスタン |
| BR ブラジル | GR ギリシャ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR トルコ |
| BY ベラルーシ | GW ギニア・ビサオ | 共和国 | TT トリニダード・トバゴ |
| CA カナダ | HR クロアチア | ML マリ | TZ タンザニア |
| CF 中央アフリカ | HU ハンガリー | MN モンゴル | UA ウクライナ |
| CG コンゴ | ID インドネシア | MR モーリタニア | UG ウガンダ |
| CH スイス | IE アイルランド | MW マラウイ | US 米国 |
| CI コートジボアール | IL イスラエル | MX メキシコ | UZ ウズベキスタン |
| CM カメルーン | IN インド | MZ モザンビーク | VN ヴェトナム |
| CN 中国 | IS アイスランド | NE ニジェール | YU ユーゴスラヴィア |
| CR コスタ・リカ | IT イタリア | NL オランダ | ZA 南アフリカ共和国 |
| CU キューバ | JP 日本 | NO ノールウェー | ZW ジンバブエ |
| CY キプロス | KE ケニア | NZ ニュー・ジーランド | |
| CZ チェッコ | KG キルギスタン | PL ポーランド | |
| DE ドイツ | KP 北朝鮮 | PT ポルトガル | |
| DK デンマーク | KR 韓国 | RO ルーマニア | |

明細書
呼吸器感染症予防剤

技術分野

- 5 本発明は、呼吸器感染菌の付着を阻害する呼吸器感染症予防剤に関するものである。

背景技術

- 従来、呼吸器感染症については、抗菌剤による殺菌、抗炎症薬による消炎、去痰薬による痰の排出促進等、感染成立後の対処方法において広く研究されてきた。しかし、感染成立自体を防ぐような、予防的な方法については、その重要性が認識されつつあるにも係らず、ウイルスについてのみ接着抑制薬が開発されつつある程度にとどまっている。従って、細菌の付着抑制に関しては全く研究されていない現状で、ましてやそのような目的として効果を有する薬剤についても、現在
10 まで知られていない。

- 一方、呼吸器感染症の5大起炎菌の一つとして知られるモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）は、その咽頭上皮（上気道粘膜）への接着能と下気道感染の成立に強い相関が認められることが報告されている（ムバキ N(Mbaki N., et al), 東北ジャーナル(Tohoku J. Exp. Med.),
15 153, 111-121, 1987)。

このことにより、上気道粘膜への呼吸器感染の付着防止が、下気道感染成立の予防への第1歩となることが予測され、殺菌剤でのうがい等での感染防止について臨床的に証明されてきた。しかし、呼吸器感染菌の上気道粘膜付着について直接阻害するような薬剤については、現在まで全く研究がなされていない。

- 25 呼吸器感染症は、その治療において抗菌剤を汎用するため、今日、耐性菌の増加等新たな問題を引き起こしている。また、慢性的な呼吸器感染症患者及び免疫力の低下した患者は、たえず感染症の危険にさらされている。そのような患者群に対する有効な感染予防法の確立も解決すべき課題となっている。従って、呼吸

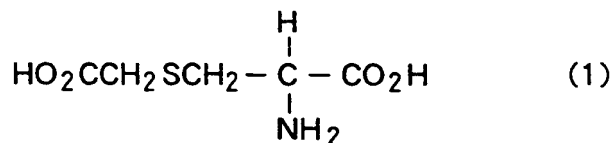
器感染の原因菌が人体に感染する前に予防することが強く望まれている。

発明の開示

発明者は、呼吸器感染症が、その疾患を引き起こす原因細菌の、気道への付着
5 を第一段階として発症していることに着目し、それら原因細菌の気道への付着を
抑制することが、呼吸器感染症の発生を予防するのではと考えた。すでに去痰剤
としては広く知れ渡っていたカルボシステインについて、細菌の気道への付着抑
制効果を検討したところ著しい効果が認められた。

すなわち、本発明は化学式 (1)

10



15 で表されるカルボシステインを有効成分とする呼吸器感染症予防剤に関するもの
である。

カルボシステインは化学式 (1) で表されるシステイン誘導体の去痰剤で、フラ
ンスのラボラトリーズ ジュリー (Laboratories Joulie)社により開発され、1965
年、販売名「リナチオール(Rhinathiol)」として発売された。その後、イギリスで
は1972年にベルク ファーマシューティカルズ(Berk Pharmaceuticals)社が「ム
20 コダイン (Mucodyne)」として発売し、現在では、世界14ヶ国で販売されているま
でに至った。

日本国内でも、杏林製薬により開発され、1981年に日本国厚生省の製造承認を
得て販売名「ムコダイン」として発売、以来、安全性の高い去痰剤として広く臨
床で用いられている。

25 カルボシステインの作用として、喀痰の物性を改善し、排出を速やかにする (ブ
ラウン (Brown D. T.), ドラッグ インテリジェンス クリニカル ファーマコロ
ジー (Drug Intelligence Clin. Pharmacol.), 22, 603-608, 1988)、繊毛の修復
を促進し、輸送能を改善する (荻原正雄(Ogihara M.) et al., 気管支学, 4, 235

-, 1982) ことなどが知られているが、細菌の付着抑制作用については知られていない。

呼吸器感染症予防剤としてのカルボシステインは、従来薬学的に良く知られた形態及び投与経路を適用してヒトに投与することができ、例えば、散剤、錠剤、カプセル剤、細粒剤、顆粒剤、シロップ剤等により、経口的に使用することができる。呼吸器感染症予防剤としてのカルボシステインの投与量は、年齢、体重、症状などによっても異なるが、経口投与では1回250～2000mg、より好ましくは1回250～1000mgを1日3回用いることが望ましい。

10 図面の簡単な説明

図1は、実施例1の試験結果を示すグラフであり、図2は、実施例2の試験結果を表すグラフである。

実施例

15 [実施例1]

呼吸器感染菌の一つであるモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*)について、ヒト咽頭上皮細胞への付着に対するカルボシステインの抑制効果を、インビトロにて評価した。

(1) 咽頭上皮細胞

20 十分なインフォームドコンセントをとった上で、28～54歳の健常人2名及び53～75歳の慢性肺疾患患者19名の咽頭部を、綿棒により擦過し、採取した。

(2) モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*)

呼吸器感染症患者の喀痰より分離、培養した。

25 (3) 付着試験

モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*)懸濁液、咽頭上皮細胞懸濁液を混合し、カルボシステイン原末を溶解し、最終濃度1～100 μ g/mlとなるように添加した。一定時間放置後、遠心分離により、咽

頭上皮細胞に付着していないモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）を除去した。残った咽頭上皮細胞をサイトスピンによりスライドグラス上に固着させ、グラム染色し、光学顕微鏡によりモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）の付着している咽頭上皮細胞数をカウントした。カルボシステイン非添加のものをコントロールとした。

(4) 評価

ランダムにカウントした咽頭上皮細胞50セルのうち、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）の付着している細胞数を、コントロールを100%としたときの付着率に換算した。

(5) 結果

健常人及び患者の咽頭上皮細胞において、カルボシステインは、濃度依存的にモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）の付着を抑制した（図1）。

15 [実施例2]

呼吸器感染菌の一つであるモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）について、ヒト咽頭上皮細胞への付着に対する、カルボシステインの経口投与による抑制効果を評価した。

(1) 対象

20 十分なインフォームドコンセントをとった上で、30～54歳の健常人5名及び50～75歳の慢性閉塞性肺疾患患者4名を対象とした。

(2) 投与方法

1回500mg、1日3回、7日間経口投与した。

(3) 付着試験

25 カルボシステイン投与前、投与2時間、3日、7日後、投与終了7日後に〔実施例1〕（1）と同様の方法で咽頭上皮細胞を採取した。それぞれの咽頭上皮細胞懸濁液を、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*）懸濁液と混合し、一定時間放置後、遠心分離により咽頭上皮細胞に付

着していないモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）を除去した。残った咽頭上皮細胞をサイトスピンによりスライドグラス上に固着させ、グラム染色し、光学顕微鏡によりモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）の付着している咽頭上皮細胞数をカウントした。カルボシステイン投与前のものをコントロールとした。

(4) 評価

ランダムにカウントした咽頭上皮細胞 50 セルのうち、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス（*Moraxella(Branhamella) catarrhalis*）の付着している細胞数を、コントロールを 100 % としたときの付着率として換算し、比較した。

10 (5) 結果

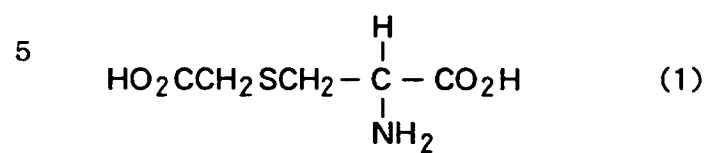
カルボシステインの服用により付着率は低下した。付着率は、カルボシステインの投与中、時間の経過とともに低下し、7 日後で最も低くなった。また、カルボシステインの投与終了 7 日後では、100 % に近い値まで再び上昇した（図 2）。

15 産業上の利用可能性

発明者らはカルボシステインが、インビトロ及びインビボ（経口投与）において、咽頭上皮細胞への呼吸器感染菌の付着抑制効果を有することを見出した。このことより、カルボシステインが、呼吸器感染に対し、感染以前の段階すなわち気道への細菌の付着の段階において感染症予防の効果を有し得る薬剤として、慢性疾患患者の急性増悪回数軽減や、免疫低下者での細菌感染防止に役立ち、ひいては抗菌剤の汎用による耐性菌の増加防止の一助となることを期待できる。

請求の範囲

1. 化学式 (1)



で表されるカルボシステインを有効成分とする呼吸器感染症予防剤。

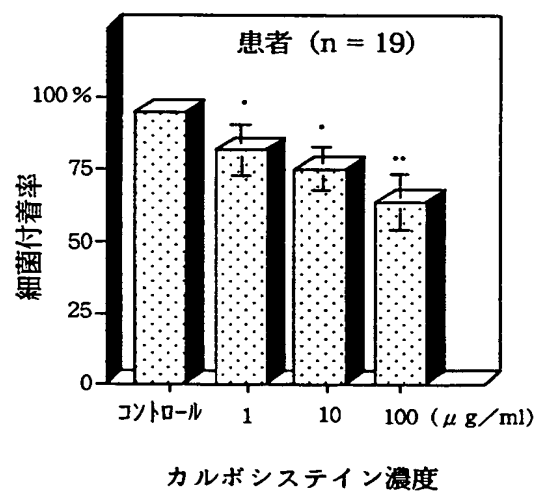
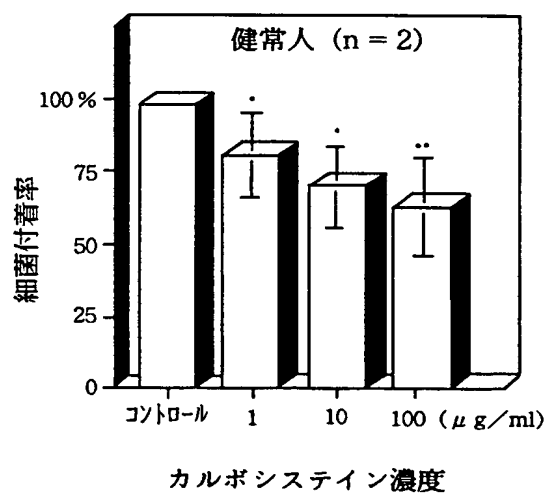
10

15

20

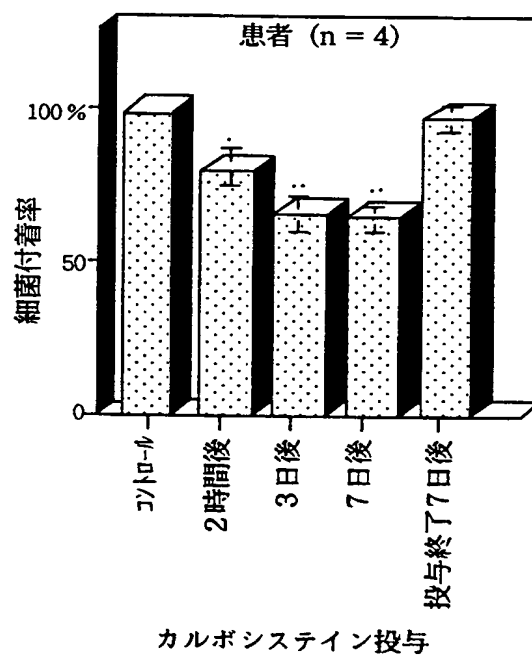
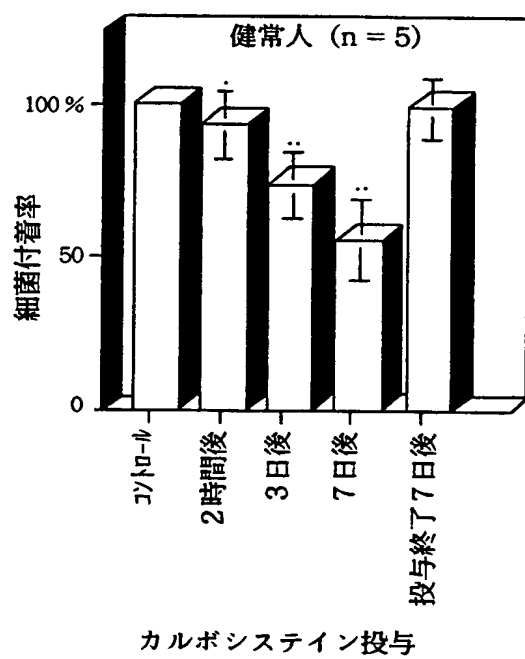
25

図 1



THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 2



THIS PAGE BLANK (USPTO)